



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS EN PACIENTES
EMBARAZADAS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

TESIS

Que para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DR. IVÁN LUIS VÁSQUEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

Dr. Rodrigo Zamora Escudero

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Enrique Reyes Muñoz



MÉXICO D.F. 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Resultados perinatales adversos en pacientes embarazadas con lupus eritematoso sistémico



Dr. Enrique Alfonso Gómez Sánchez
Director de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dr. Rodrigo Zamora Escudero
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dr. Enrique Reyes Muñoz
Director de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

CONTENIDO

Resumen.....	4
Abstract	6
Introducción.....	7
Materiales y Métodos.....	12
Resultados.....	16
Discusión.....	20
Conclusión.....	24
Bibliografía.....	25

Resumen

Objetivo: Conocer los resultados perinatales adversos (RPA) más frecuentes asociados a lupus eritematoso sistémico (LES) y embarazo en mujeres mexicanas, pareadas por edad, índice de masa corporal y número de gestaciones con mujeres sanas.

Material y métodos: Estudio de cohorte histórica. Grupo 1, mujeres con diagnóstico LES y grupo 2, mujeres sanas. Se incluyeron mujeres con embarazo único con control prenatal y resolución en nuestra institución entre 2010-2015; se comparó la incidencia de los RPA en ambos grupos, utilizando tablas de contingencia se calcularon riesgos relativos (RR) con intervalo de confianza al 95%

Resultados: Se incluyeron un total de 263 mujeres. Grupo 1 (n=128) y grupo 2, (n= 135). Los RPA en el grupo 1 vs 2 fueron: nacimiento pretérmino 39.5% vs 5.9%, $p= 0.0001$, RR: 10.3 IC 95% (4.67-23.02), preeclampsia 18% vs 5.9%, $p= 0.002$, RR: 3.4 IC 95% (1.49-39.2), restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) 13.3% vs 1.5%, $p=0.0001$, RR: 10.2 IC 95% (2.3-45), ruptura prematura de membranas (RPM), 11.7% vs 0.7%, $p=0.0001$, RR: 17.7 IC 95% (2.3-136), oligohidramnios 5.5% vs 0%, RR 8.5 IC 95% (1.1-67). Nacimiento por cesárea 75.2% vs 57%, $p= 0.002$, RR: 1.32 IC 95% (1.1-1.5). No hubo diferencias significativas en aborto, malformaciones congénitas y óbito.

Conclusión: Las mujeres mexicanas con LES y embarazo tienen mayor riesgo de presentar nacimiento pretérmino, preeclampsia, RCIU, oligohidramnios, RPM y nacimiento por cesárea en comparación con las mujeres embarazadas sanas.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, embarazo, resultados perinatales adversos.

Abstract

Objective: Learn the most common adverse perinatal outcomes (APO) associated with systemic lupus erythematosus (SLE) and pregnancy in Mexican women, matched by age, body mass index and number of pregnancies with healthy women.

Material and methods: Historical cohort study. Group 1, women diagnosed with SLE and Group 2, healthy women. Singleton pregnancies were included prenatal and resolution in our institution between 2010-2015; the incidence of RPA in both groups was compared using contingency tables relative risks (RR) were calculated with confidence interval 95%

Results: A total of 263 women were included. Group 1 (n = 128) and group 2 (n = 135). The APO in group 1 vs 2 were: preterm birth 39.5% vs 5.9%, p = 0.0001; RR 10.3, 95% CI (4.67-23.02), preeclampsia 18% vs 5.9%, p = 0.002, RR: 3.4 95 % (1.49-39.2), intrauterine growth restriction (IUGR) 13.3% vs 1.5%, p = 0.0001; RR 10.2 95% (2.3-45), premature rupture of membranes (PROM), 11.7% vs 0.7% , p = 0.0001; RR 95% CI 17.7 (2.3-136), oligohydramnios 5.5% vs 0%, RR 8.5 (95% CI 1.1-67). Cesarean birth 75.2% vs 57%, p = 0.002, RR 1.32 (95% CI 1.1-1.5). There were no significant differences in abortion, birth defects and death.

Conclusion: Mexican women with SLE and pregnancy are at increased risk of preterm birth, preeclampsia, IUGR, oligohydramnios, RPM and caesarean birth compared with healthy pregnant women.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, pregnancy, perinatal adverse effects.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria y sistémica, de etiología desconocida, en la que auto anticuerpos e inmunocomplejos patogénicos ocasionan la destrucción de células y tejidos, observándose una expresión clínica en distintos órganos y sistemas, tales como riñón, piel, mucosas, articulaciones, pulmón, cerebro, corazón y hematológico. Es una enfermedad de distribución mundial, tiene predominio por el sexo femenino en la proporción de 9:1, se manifiesta a cualquier edad, siendo más frecuente en la etapa productiva y reproductiva de la vida (15 y 40 años). Su incidencia es variable, con un rango de 12-50/100 000 habitantes, dependiendo de las distintas áreas geográficas (1).

La presentación clínica del LES puede ser muy diversa debido a que la enfermedad puede afectar a prácticamente cualquier sistema de órganos, los pacientes suelen presentarse con síntomas relacionados con las articulaciones, o inflamación de la piel o la mucosa, o con un grado variable de anormalidades hematológicas o constitucionales (2).

Los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para la clasificación de los pacientes con LES son ampliamente utilizados como una ayuda para el diagnóstico. En los pacientes con cuatro de los once criterios el diagnóstico de LES se puede hacer con 95% de especificidad y 85% de sensibilidad (3,4). Ver tabla 1.

Tabla 1. Actualización de 1997 de los criterios para clasificación del Lupus Eritematoso Sistémico del Colegio Americano de Reumatología 1982 (3).

Criterio	Definición
1. Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, que tiende a prescindir de los pliegues nasolabiales
2. Erupción discoide	Eritema elevado en parches con descamación queratósica adherente y taponamiento folicular; cicatrices atróficas pueden ocurrir en las lesiones mayores
3. Fotosensibilidad	Erupción de la piel como resultado de la reacción inusual a la luz del sol, por la historia del paciente o la observación médico
4. Úlceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, por lo general indolora, observada por el médico
5. Artritis no erosiva	Afecta 2 o más articulaciones periféricas, que se caracteriza por la dolor, hinchazón o derrame
6. Pleuritis o Pericarditis	Pleuritis - convincente historia de dolor pleural o frote oído por un médico o evidencia de derrame pleural ó Pericarditis - documentado por electrocardiograma o frote o evidencia de derrame pericárdico
7. Trastorno renal	Proteinuria persistente > 0.5 gramos por día o > de 3+ si no se realiza la cuantificación ó Cilindros celulares: pueden ser de glóbulos rojos, hemoglobina, granular, tubular, o mixto
8. Trastorno neurológico	Convulsiones - en ausencia de uso de drogas o alteraciones metabólicas conocidas; por ejemplo, uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico ó Psicosis - en ausencia de uso de drogas o trastornos metabólicos conocidos, por ejemplo, uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico
9. Trastornos hematológicos	Anemia hemolítica: con reticulocitosis ó Leucopenia: <4.000 / mm ³ en ≥ 2 ocasiones ó Linfopenia: <1.500 / mm ³ en ≥ 2 ocasiones ó trombocitopenia - <100.000 / mm ³ en ausencia de drogas causantes
10. Trastornos inmunológicos	Anti-DNA: anticuerpos contra ADN en el título anormal ó Anti-Sm: presencia de anticuerpos contra el antígeno nuclear Sm ó Hallazgo positivo de anticuerpos antifosfolípidos en: 1. un nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM, 2. un resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar, o 3. un resultado falso positivo durante al menos 6 meses confirmados por el inmovilización de Treponema pallidum o prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes
11. Anticuerpo antinuclear positivo	Un título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o un ensayo equivalente en cualquier punto en el tiempo y en ausencia de fármacos

Las manifestaciones constitucionales no específicas, como malestar general, fatiga, fiebre y pérdida de peso afecta a la mayoría de los pacientes en algún momento de su enfermedad. Hasta el 95% de los pacientes con LES tienen artritis intermitente, la presentación más común es una poliartritis simétrica, afectando manos, muñecas y rodillas. El espectro de las manifestaciones cutáneas es amplio, pero las formas más clásicas asociadas con LES son la erupción malar de lupus eritematoso discoide (LED) aguda y crónica, sólo el 5% de las personas con LED tiene LES, por el contrario, entre las personas con LES, 20% tendrá LED. La nefritis lúpica (NL) es una de las manifestaciones más graves, y contribuye significativamente a la mortalidad, ocurre en un 30-50% de los pacientes durante el curso de la enfermedad. La manifestación hematológica más frecuente es la anemia. La inflamación de la pleura y pericardio pueden ocurrir durante la activación de la enfermedad. La prueba de anticuerpos antinucleares (ANA) es el sello serológico de LES, hasta 98% de los pacientes con LES tendrá una ANA positiva, por lo que es altamente sensible y útil como prueba de detección, a títulos de 320 o más se considera clínicamente significativo, títulos bajos se puede encontrar en la población sana. Mientras que los anticuerpos antifosfolípidos no son específicos para LES, son parte de las anormalidades inmunológicas que pueden estar asociados con morbilidades embarazo y las complicaciones tromboticas, se deben incluir anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico y anti- β 2 glicoproteína 1(2).

Las recomendaciones en el monitoreo de la medición de actividad de la enfermedad con el recuento completo de sangre, creatinina sérica y análisis de orina, y otras pruebas incluyendo: C3/C4, anti-dsDNA, anti-fosfolípido, anti-RO /

SSA, proteína C-reactiva, anti-C1q, albúmina de suero, tasa estimada de filtración glomerular (eFGR) y la relación proteína / creatinina en orina. El Índice de Actividad de la Enfermedad LES (SLEDAI) como herramienta específica para adultos y adolescentes.

El tratamiento recomendado para LES constitucional incluye corticosteroides, antipalúdicos y medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos. La terapia adyuvante apropiada incluye suplementos de vitamina D y calcio para prevenir la osteoporosis en pacientes que utilizan corticosteroides, antihipertensivos y estatinas también se recomiendan (5).

El objetivo primario del control preconcepcional, en pacientes con LES con deseo de embarazo, es lograr que la paciente se encuentre en remisión de la enfermedad por lo menos 6 meses antes de permitir el embarazo. El embarazo en pacientes con LES está contraindicado en aquellas con hipertensión arterial pulmonar grave, enfermedad pulmonar restrictiva, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica (creatinina > 2,8 mg/dl), antecedente de preeclampsia grave o síndrome de HELLP, evento vascular cerebral dentro de los 6 meses previos (6).

Las guías internacionales recomiendan que el embarazo debe ser planeado en pacientes con nefritis lúpica inactiva y creatinina urinaria de proteínas <50 mg/mmol en los 6 meses anteriores y preferiblemente una tasa de filtración glomerular (TFG) > 50 ml/min. Otras guías indican que el embarazo no debe ocurrir hasta la remisión completa de la nefritis lúpica (5).

Durante el embarazo de una paciente con LES, el reumatólogo debe evaluarla cada 4 a 6 semanas, y el ginecoobstetra cada 4 semanas hasta la semana 20

de gestación, cada 2 semanas hasta la semana 28 de gestación y semanalmente hasta la resolución del embarazo. Al inicio del embarazo se deben determinar C3, C4, CH50, anticuerpos anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-DNA_{dc} y anticardiolipina, así como anticoagulante lúpico. Durante el embarazo de la mujer con LES se recomienda realizar mensualmente biometría hemática completa, bioquímica sanguínea, electrolitos séricos, examen general de orina, relación creatinina/proteína urinaria, C3, C4, CH50 y anti-DNA_{dc} (6).

Pocos estudios han reportado los RPA en mujeres con LES en población latina y particularmente en población mexicana, por lo que el objetivo del presente estudio es conocer los RPA más frecuentes asociados a lupus eritematoso sistémico (LES) y embarazo en mujeres mexicanas, pareadas por edad, índice de masa corporal (IMC) y número de gestaciones con mujeres sanas.

Material y métodos

Participantes

Estudio de cohorte histórica, realizado en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer), de 2010 a 2014. Se incluyeron mujeres con embarazo único. Se integraron 2 grupos; Grupo 1 mujeres con diagnóstico de LES y grupo 2 mujeres sin LES, pareadas por edad, número de gestaciones e IMC. Se excluyeron pacientes cuyo diagnóstico de LES se descartó durante su atención en el instituto, pacientes con diagnóstico de lupus discoide, síndrome de lupus like y se eliminaron aquellas con expediente incompleto. La información se recopiló de expedientes clínicos. El tipo de muestreo fue no probabilístico de casos consecutivos.

Las características para realizar el pareamiento entre ambos grupos fueron las siguientes:

- 1) Edad: definido como años cumplidos al ingreso a control prenatal.
- 2) IMC: se calculó dividiendo el peso en kg entre la talla en m², sus unidades son Kg/m². Las pacientes se clasificaron en grupos respecto al IMC según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en: 1) Normal, 18.5-24.9 Kg/m², 2) Sobrepeso, 25-29.9 Kg/m² y 3) Obesidad \geq 30 Kg/m²
- 3) Número de gestaciones al ingreso: como el número de gestaciones, incluida la actual, de la paciente al ingreso al instituto en el momento del estudio.

Variables de estudio

Variable independiente:

Se integraron 2 grupos:

Grupo 1. Mujeres con diagnóstico de LES y embarazo único.

Grupo 2. Mujeres sanas con embarazo único, pareadas por edad, IMC y paridad con las mujeres del grupo 1.

Variables de desenlace:

Resultados perinatales adversos: se utilizaron las siguientes definiciones.

Malformaciones congénitas: Alteraciones anatómicas del recién nacido que ocurren en la etapa intrauterina.

Nacimiento pretérmino: Nacimiento entre la semana 20 y 36.6 de gestación.

Óbito: Muerte de un producto de la concepción, antes de su expulsión o su extracción completa del cuerpo de la madre ocurrida después de la etapa embrionaria (7).

Oligohidramnios: deficiencia en el volumen de líquido amniótico por debajo de la percentil 10 correspondiente a la edad gestacional (8), a término un AFI < a 5 se utiliza como valor de corte (9).

Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU): condición en la cual el feto es incapaz de alcanzar su potencial de crecimiento genéticamente predeterminado de acuerdo a las condiciones propias de la gestación y del entorno. La definición operacional para RCIU fue “la presencia de PFE menor al percentil 3” o “La presencia de PEF entre las percentiles 3 y 10 con alteración del flujo cerebro– umbilical o de las arterias uterinas” (10).

Ruptura prematura de membranas (RPM): Ruptura de membranas antes del inicio del trabajo de parto (11).

Hipertensión gestacional: elevación de la tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg de inicio reciente después de las 20 SDG, en ausencia de proteinuria o ausencia de daño sistémico (12).

Preeclampsia: elevación de la tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg de inicio reciente después de las 20 SDG más proteinuria de aparición reciente, o signos multisistémicos generalmente indicativos de la gravedad de la enfermedad (12).

Preeclampsia temprana: Preeclampsia que se presenta antes de la semana 34 de gestación.

Aborto: Expulsión del producto de la gestación durante las primeras 20 semanas de embarazo. El feto pesa 499gramos o menos.

Semanas de gestación (SDG) al momento de la resolución: Edad gestacional del embarazo el día del nacimiento expresado en semanas y días.

Peso al nacimiento: Peso del recién nacido al momento de nacer expresado en gramos.

Tamaño de la muestra

El tamaño de muestra se calculó para encontrar una diferencia al menos del 10% en los RPA entre mujeres con embarazo y LES vs mujeres con embarazo sin LES, con un alfa de 0.05 y beta de 0.20, se requieren 128 mujeres por grupo.

Análisis estadístico:

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar a cada grupo, utilizando prueba de chi cuadrada para diferencias de proporciones y prueba de T de Student o U de Mann Whitney para diferencias de medias de acuerdo a la distribución de cada variable y finalmente tablas de contingencia para cálculo de riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%). El análisis estadístico se realizó con el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows en su versión 15.

Resultados

Se incluyeron un total de 263 mujeres: Grupo 1 (n=128) y grupo 2 (n=135). Las características clínicas de ambos grupos al inicio del estudio se muestran en la tabla 2. No hubo diferencias en la edad, peso, talla, IMC, número de gestaciones, al ingreso.

Tabla 2. Características clínicas de mujeres con embarazo y LES vs mujeres sanas con embarazo.

Característica	Grupo 1 LES (n= 128)	Grupo 2 SANA (n= 135)	p
Edad	26.16 ± 5.89	26.3 ± 6.05	0.84
Peso al ingreso	62.9 ± 10.5	62.12 ± 9.24	0.52
Talla al ingreso	1.56 ± 0.5	1.55 ± 0.5	0.50
IMC al ingreso	25.74 ± 3.67	25.65 ± 3.64	0.83
SDG al ingreso	16.73 ± 6.51	15.49 ± 4.80	0.07
Número de gestaciones	1.98 ± 1.19	2.02 ± 1.09	0.75

Los resultados perinatales adversos comparados entre ambos grupos se muestran en la tabla 3. No hubo diferencias significativas en aborto, malformaciones congénitas y óbito.

El RCIU se encontró con una incidencia de 13.3% vs 1.5%, para el grupo 1 y 2 respectivamente, p=0.0001, significativamente mayor en el grupo 1, RR: 10.18 IC 95% (2.3-45.04). Así mismo la prevalencia de RPM fue significativamente

mayor en el grupo 1 con una incidencia de 11.7 % vs 0.7% en el grupo 2, $p=0.0001$, RR: 17.78 IC 95% (2.31-136.75). Respecto al oligohidramnios encontramos una prevalencia significativamente mayor de 5.5% en el grupo 1 vs 0% para el grupo 2, RR 8.5 IC 95% (1.1-67).

En cuanto a los trastornos hipertensivos la incidencia de hipertensión gestacional fue de 3.1% para el grupo 1 vs 0.7% para el grupo 2, $p= 0.157$, significativamente mayor en el grupo 1 RR: 4.23 IC 95% (0.47-39.2). La incidencia de preeclampsia fue de 18% para el grupo 1 vs 5.9% para el grupo 2, $p= 0.002$, significativamente mayor para el grupo 1, RR: 3.47 IC 95% (1.49-39.2). Por otra parte la incidencia de preeclampsia temprana fue de 11.7% para el grupo 1 vs 0% para el grupo 2, $p= 0.0001$, RR: 16.8 IC 95% (2.7-125).

En relación al nacimiento pretérmino, éste se presentó con una incidencia de 39.5% para el grupo 1 vs 5.9% para el grupo 2, $p= 0.0001$, significativamente mayor en el grupo 1 RR: 10.3 IC 95% (4.67-23.02).

Tabla 3. Riesgo relativo con intervalo de confianza 95% de resultados perinatales adversos en mujeres embarazadas con LES vs mujeres embarazadas sanas.

Desenlace perinatal adverso	Grupo 1 (n=128) n(%)	Grupo 2 (n=135) n(%)	RR (IC 95%)	P
Malformaciones	2 (1.6)	1 (0.7)	2.12 (0.19–23.74)	0.53
Óbito	2 (1.6)	1 (0.7)	2.12 (0.19 – 23.74)	0.53
Oligohidramnios	7 (5.5)	0 (0)	8.5 (1.1-67)	0.03
RCIU	17 (13.3)	2 (1.5)	10.18 (2.3-45.04)	0.0001
RPM	15 (11.7)	1 (0.7)	17.78 (2.31-136.75)	0.0001
Hipertensión gestacional	4 (3.1)	1 (0.7)	4.23 (0.47 – 39.2)	0.157
Preeclampsia	23 (18)	8 (5.9)	3.47 (1.49 – 8.09)	0.002
Preeclampsia temprana	15 (11.7)	0 (0)	16.8 (2.7-125)	0.0001
Pretérmino	51 (39.5)	8 (5.9)	10.3 (4.67 – 23.02)	0.0001
Aborto	7 (5.1)	1 (0.7)	7.3 (0.92 – 59.1)	0.06

Con respecto a la vía de resolución del embarazo predomina la cesárea como vía de resolución en el grupo 1 con una incidencia de 75.2% en contraste con 57% en el grupo 2, $p= 0.002$, RR: 1.32 (1.1-1.5), los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Vía de resolución de mujeres embarazadas con LES vs mujeres embarazadas sanas.

Vía de resolución	Grupo 1 (n=128) n(%)	Grupo 2 (n=135) n(%)
Parto	32 (24.8)	58 (43)
Cesárea	97 (75.2)	77 (57)

Las características de los recién nacidos se muestran en la tabla 5, se observan diferencias significativas en ambos grupos, en las semanas de gestación al momento de la resolución una media de 34.9 ± 6.63 en el grupo 1 y una media de 38.21 ± 2.63 en el grupo 2, $p= 0.0001$, con peso y talla significativamente mayor en el grupo 1 al compararlo con el grupo control.

Tabla 5. Características de los recién nacidos de mujeres embarazadas con LES vs mujeres embarazadas sanas.

Característica	Grupo 1 (n=128)	Grupo 2 (n=135)	P
SDG resolución	34.9 ± 6.63	38.21 ± 2.63	0.0001
Peso	2544.4 ± 770.94	3020.91 ± 463.91	0.0001
Talla	45.86 ± 6.03	48.81 ± 4.19	0.0001

Discusión

En el presente estudio mostramos que las mujeres con LES tienen mayor riesgo de RPA como nacimiento pretérmino, preeclampsia, RCIU, oligohidramnios, RPM y nacimiento por cesárea en comparación con las mujeres embarazadas sanas. Las cohortes poblacionales han demostrado que las mujeres con lupus eritematoso sistémico (LES) tienen menos nacimientos vivos y más complicaciones en el embarazo, pero pueden tener nacimientos exitosos después de tener un pobre resultado. La inflamación clínica o subclínica, la presencia de autoanticuerpos, disfunción hormonal, y alteraciones inmunitarias de lupus contribuyen a complicaciones en el embarazo. El deterioro del desarrollo temprano de la placenta resulta en una mala vascularización, que resulta en isquemia placentaria y daño endotelial posterior. Dependiendo de la extensión del proceso patológico, pueden desarrollarse pérdida del embarazo, RCIU y preeclampsia (13).

Se encontró incremento del riesgo de tres a siete veces para complicaciones maternas, así como un aumento de dos a tres veces en preeclampsia y parto prematuro. Varios estudios de cohortes han confirmado el aumento de riesgo para preeclampsia, parto prematuro y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) en embarazos con LES es seis a dos veces superiores a la tasa en la población general (14). Este resultado es equiparable al obtenido en nuestros resultados.

Los embarazos con LES, en comparación con las madres de la población general, experimentaron más complicaciones durante el embarazo, incluyendo

preeclampsia y eclampsia [odds ratio (OR) 2.16; IC del 95%: 01.10-04.21], cesárea (OR 3.47, IC 95% 1,67-7,22), prematuridad (OR 6.17 IC 95% 3,28-11,58), e infección posparto. Curiosamente no mostraron un mayor riesgo de defectos congénitos (15). Estos resultados son semejantes a los hallados en el estudio, sin embargo nosotros no incluimos las complicaciones en el puerperio.

Las mujeres con LES tenían menos hijos de lo esperado, con una tasa de aborto involuntario incrementada a 21,7% (16) El RCIU tiene un incremento significativo que va del 11 al 29% en los embarazos con LES (17). La tasa de parto prematuro fue del 39,4% en las mujeres con lupus. A excepción de la tasa de aborto, los resultados encontrados en cuanto a RCIU y parto prematuro son equiparables a las encontradas en nuestra población estudiada. En un meta-análisis que comprende 2751 embarazos en pacientes con nefritis lúpica los resultados adversos encontrados fueron significativamente relacionados con nefritis lúpica activa, hipertensión, y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aAF) (18).

El SAF asociado es un predictor de pérdida fetal (riesgo de 3,1 veces) y abortos espontáneos (riesgo de 5 veces). La trombocitopenia en el primer trimestre se asocia a pérdida fetal (riesgo de 3,3 veces). La hipertensión en el primer trimestre de la gestación se asocia a pérdida fetal (riesgo de 2,4 veces) y óbitos (riesgo de 3,4 veces). (6) En nuestro estudio no se discrimina la presencia de nefritis lúpica, hipertensión crónica y presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

La tasa de bloqueo cardíaco congénito (BCC) en los bebés expuestos a anticuerpos SSA/Ro y/o SSB/La es de 1-2%, pero aumenta a un 20% si la madre ya ha tenido un bebé con lupus neonatal. El Bloqueo cardíaco completo puede ser devastador para estos bebés: más del 60% requiere un marcapasos (y cambios recurrentes mientras el niño crece), 10% desarrollará cardiomiopatía tardía después del nacimiento a pesar de colocación de marcapasos, y su tasa de mortalidad a 10 años es 20 a 35% (18). Los estudios sugieren que la Hidroxicloroquina puede ayudar a prevenir el BCC en los fetos en riesgo de lupus neonatal (19).

Otra cohorte retrospectivo siguió 111 embarazos con LES y las puntuaciones SLEDAI observando que las exacerbaciones graves se asociaron con pobres resultados fetales, y los embarazos a término fueron más comunes en los pacientes sin brotes de la enfermedad. Específicamente, la tasa de pérdida fetal en el grupo de SLE activo (17%) fue significativamente mayor que en el grupo inactivo (2%) ($P=0.047$). Preeclampsia/eclampsia (OR $\frac{1}{4}$ 8.04; IC del 95%: 2,00 a 32,34) y parto pretérmino (OR $\frac{1}{4}$ 19.9, IC del 95%: 2,38 a 166,27) asociado a LES activo (14). En nuestro estudio no tomamos en cuenta la activación de Lupus durante el embarazo en el momento del estudio por cuestiones metodológicas.

Aunque no se han realizado estudios sobre la aspirina en los embarazos en mujeres con LES, podemos extrapolar que hay un beneficio a esta población, ya que el inicio de profilaxis con dosis bajas de aspirina antes o a las 16 semanas de gestación resultó en una reducción del 89% para preeclampsia

antes de las 37 semanas de gestación, pero no tuvo efecto sobre el riesgo de preeclampsia a término. La explicación más probable es que la administración temprana de dosis bajas de aspirina mejora la placentación. Tal efecto se traduciría en primer lugar en una reducción en el riesgo global de la enfermedad y en segundo lugar en un cambio de la enfermedad grave de aparición temprana que requieran parto prematuro a una enfermedad más leve de presentarse a término (20).

Al menos 3 estudios prospectivos muestran que las mujeres con LES y embarazo tienen una mayor tasa de recaída de la enfermedad (entre el 58 y el 65%), en comparación con mujeres con LES no embarazadas. Un estudio prospectivo reportó como factores de riesgo de actividad de LES durante el embarazo un número elevado de recaídas de la enfermedad previas al embarazo ($p < 0,05$), el suspender la cloroquina en el momento del embarazo ($p < 0,05$) e índice de SLEDAI elevado (> 5) antes del embarazo (6).

El tratamiento de lupus eritematoso sistémico (LES) durante el embarazo sigue siendo un reto para los médicos, y los resultados para la madre y el bebé puede ser menos que óptimo si la enfermedad no se maneja con precaución.

El presente estudio tiene como limitantes el número de pacientes y la falta de seguimiento a largo plazo de la madre y los recién nacidos.

Las fortalezas del estudio son que ambos grupos se encuentran pareados por edad, IMC, semanas de gestación y número de gestaciones, al ingreso del

mismo, por lo que se trata de un grupo homogéneo de mujeres y se evita así que estas variables influyan en los resultados perinatales.

CONCLUSION

Las mujeres mexicanas con LES y embarazo tienen mayor riesgo de presentar nacimiento pretérmino, preeclampsia, RCIU, oligohidramnios, RPM y nacimiento por cesárea en comparación con las mujeres embarazadas sanas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de Práctica clínica, Diagnóstico y tratamiento de Lupus Eritematoso Mucocutáneo, Evidencias y recomendaciones, CENETEC, México, secretaría de salud, 2011
2. Apostolopoulos D, Hoi AY, Systemic lupus erythematosus When to consider and management options, *Aust Fam Physician*. 2013 Oct;42(10):696-700.
3. Hochberg M. for the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American College of Rheumatology. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
4. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677–86.
5. Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A., Diagnosis, monitoring and treatment of systemic lupus erythematosus: a systematic review of clinical practice guidelines, *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Mar 16.
6. Saavedra Salinas MÁ, et al. Guías de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del Colegio Mexicano de Reumatología. Parte 1. *Reumatol Clin*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.11.005>
7. Normas y procedimientos de ginecología y obstetricia, INPer 2003.
8. Kozinszkya Z, Sikovanyecz J, Pasztor N, Severe Midtrimester Oligohydramnios: Treatment Strategies; *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014, 26:67–76.
9. Nabhan A, Abdelmoula Y; Amniotic Fluid Index Versus Single Deepest Vertical Pocket: A MetaAnalysis Of Randomized Controlled Trials; *International Journal Of Gynecology And Obstetrics* 104 (2009) 184–188.
10. Tan T, Intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005 Apr;17(2):135-42.
11. ACOG. Committee on Practice Bulletins Obstetrics Practice Bulletin No. 139: Premature Rupture of membranas. *Obstet Gynecol*. 2013 Oct;122(4):918-30.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists; Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013 Nov;122(5):1122-31.

13. Ostensen M, Clowse M, Pathogenesis of pregnancy complications in systemic lupus erythematosus, *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Sep;25(5):591-6.
14. Peart E, Clowse ME. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: an update and review of the literature, *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Mar; 26(2):118-23).
15. Faris PD, Quan H. Canadian pregnancy outcomes in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Rheumatol* 2011; 2011:345727
16. Clowse ME, Chakravarty E, Costenbader KH, et al. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:668–674.
17. Cetin I, Mando C, Calabrese S. Maternal predictors of intrauterine growth restriction. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16:310–319.
18. Smyth A, Oliveira GHM, Lahr BD, et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:2060–2068.
19. Ostensen M. Intravenous immunoglobulin does not prevent recurrence of congenital heart block in children of SSA/Ro-positive mothers. *Arthritis Rheum* 2010; 62:911–914; Epub 2010/02/05
20. Roberge S, Giguère Y, Villa P, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2012; 31:141–146.